

JP9059159

Publication Title:

MEDICINAL COMPOSITION IMPROVED IN ABSORPTION

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition making absorption from an alimentary canal effective by forming an active ingredient into a solid dispersoid.

SOLUTION: This medicinal composition is obtained by dissolving 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer substance (e.g. hydroxypropylcellulose acetate) in a solvent (e.g. water-ethanol) and evaporating and drying the solvent to afford a solid dispersoid. The solid dispersoid can be prepared in granules, tablets, etc., by powdering and sieving the dispersoid and, as necessary, mixing with other substances. The medicinal composition can also be obtained by molding the composition and a polymer using a stirring compression type extruding granulator. The water-soluble polymer is used in an amount of ≥ 4 pts.wt. based on 1 pts.wt. of the compound. The medicinal composition exhibits high solubility and quick dissolving rate.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-59159

(43) 公開日 平成9年(1997)3月4日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/505	ABN		A 6 1 K 31/505	ABN
	ABU			ABU
A 6 1 J 3/06			A 6 1 J 3/06	E
A 6 1 K 9/14			A 6 1 K 9/16	R
9/16			47/32	B
審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 5 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-216329

(22) 出願日 平成7年(1995)8月24日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 加藤 晃良

茨城県つくば市松代5-2-27

(72) 発明者 吉葉 孝子

茨城県つくば市大曾根3836

(72) 発明者 山川 一郎

茨城県つくば市松代3-8-17

(72) 発明者 安藤 英信

岐阜県各務原市蘇原清住町2-73

(54) 【発明の名称】 吸収改善された薬剤組成物

(57) 【要約】

【目的】 吸収改善された薬剤組成物を提供する

【構成】 2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-

(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、溶媒を留去してなる薬剤組成物、及び2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を攪拌型圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、溶媒を留去してなる薬剤組成物。

【請求項2】2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を攪拌圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物。

【請求項3】高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸・アクリル酸共重合物である請求項1又は2記載の薬剤組成物。

【0001】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウムの固体分散体に関するものである。

【0002】

【従来技術】2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウム（以下、本発明に係る化合物と称することがある）は、慢性心不全、肺高血圧症治療薬として開発中の治療薬である。しかし、本発明に係る化合物は、広いpH領域において著しく溶解度が低いため、消化管から十分に吸収されないことや、吸収がばらつくことが懸念される。一方、難溶性薬物の吸収性改善のためには、薬物の微粉末化、溶媒和物の形成、固体表面吸着による表面積の増大、結晶多形、賦形剤との混合粉砕、固体分散体などの方法が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウムは、汎用される製剤賦形剤との反応性が高く、ナトリウム塩から遊離体に容易に変換するためナトリウム塩の状態より溶解度が低下する。一方、溶解度を増大させ、吸収性を改善するために、微粉末化等により表面積を増大させると遊離体への変換が増大するうえに、溶解度の増大については十分な効果を得ることができなかった。本発明者は、上記問題点を解決するため鋭意検討した結果、以下に示す方法により問題を解決できることを見だし本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、溶媒を留去してなる薬剤組成物である。

【0005】本発明における高分子物質とは、水に溶解若しくは分散する高分子物質を意味する。水に溶解若しくは分散するとは低pHにおいては不溶性で、高pHにおいて溶解若しくは分散する場合も含み、具体的にはヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸・アクリル酸共重合物等を意味し、好ましいものとしてヒドロキシプロピルセルロースアセテート、カルボキシメチルエチルセルロースを挙げることができる。

【0006】水/エタノール混合溶媒の混合割合は、特に限定されないが、本発明に係る化合物及び高分子物質がともに溶解する混合割合が好ましく、通常は水1～90%、エタノール99～10%であり、より好ましくは水1～30%、エタノール99～70%である。本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を溶解するには通常は室温で行うが、必要に応じて冷却又は加温してもよい。

【0007】また、本発明における攪拌圧縮型押し出し造粒機とは、本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を造粒機内に設置された羽等により攪拌混合しながら、スクリーン又はノズル等から圧力をかけて押し出して造粒成形を行う機械であり、二軸型エクストルーダー等の機械を用いることができる。本発明における薬剤組成物中において、本発明に係る化合物は固体分散体となっていると考えられる。固体分散体とは、本発明に係る化合物が媒体である高分子物質中に分散している状態であり、分子状態で分散していることがもっとも望ましく、若しくは非晶質化していることが望ましいが、これら分散状態には限定されず、例えば結晶状態で分散していてもよい。

【0008】本発明に係る化合物である2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロキナゾリンナトリウムの製造法は、例えば特許協力条約に基づいて公開された国際出願WO93/07124号に開示されている。具体的な製造方法の一例を次に示す。2,4,6-トリクロキナゾリン3.6g、ピペロニルアミン2.4g、トリエチルアミン1.6g及びイソプロピルアルコール50mlの混合物を1.5時間加熱還流した。熱時、沈殿物を濾取して、2,

6-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリンを5.2g得た。

【0009】次に、2,6-ジクロロ-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン1gにイソニペコチン酸メチル3.61g、トリエチルアミン2.32g及び2-アロパノール5mlを加え、100分間還流した。クロロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残さをエタノール-水により再結晶し、2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン1.31gを得た。2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン1gにエタノール10ml、水5ml及び水酸化ナトリウム820mgを加え、20分間還流した。溶媒を減圧濃縮した後、1N塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取し、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 920mgを得た。この化合物に1N水酸化ナトリウム水溶液12ml、水40mlを加え、加熱溶解させた後、五酸化リン存在下減圧乾燥し、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン ナトリウムを得た。

【0010】本発明における2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウムと水溶性高分子物質の混合割合は、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウムが1重量部に対し水溶性高分子物質が1重量部以上であり、好ましくは4重量部以上である。本発明における固体分散体の製造方法は、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートとを85%エタノール/水混合溶媒に溶解した後、溶媒を蒸発乾固させて得ることができる。得られた固体分散体は粉碎、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。また、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートを混合して、二軸型エクストルーダーにより造粒して本発明に係る固体分散体を得ることができる。得られた固体分散体は粉碎、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。

【0011】

【作用】本発明による固体分散体することにより、本発明に係る化合物は分解を受けず、結晶構造が変化して、もとの結晶形が示す溶解度よりも過渡的に高い溶解度となる。この間に本発明に係る化合物が消化管から吸収されより確実に効果を示すことができる。

【0012】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが本発明はこれらに限定されない。

実施例1 ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート5gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム1gを混合し、85%エタノール/水混合溶媒に混合した後、溶媒を蒸発乾固させて本発明に係る組成物を製造した。

実施例2 ポリビニルピロリドン10gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム2gを混合し、エタノールに溶解した後、溶媒を蒸発乾固させて本発明に係る組成物を製造した。

【0013】実施例3 ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート1000gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム200gを混合し、エクストルーダーで処理し本発明に係る組成物を製造した。この組成物をジェットミルで粉碎して篩過し、顆粒剤を製造した。

実施例4 ヒドロキシプロピルメチルセルロース10gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム2gを混合し85%エタノール/水混合溶媒で溶解し、溶媒を蒸発乾固させて本発明に係る組成物を製造した。

【0014】実施例5 ヒドロキシプロピルメチルセルロース1000gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム200gを混合しエクストルーダーで処理し、本発明に係る組成物を製造し、さらにハンマーミルで粉碎して篩過し顆粒剤を製造した。

実施例6 ポリビニルピロリドン(PVP K-30)1000gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム200gを混合し、120℃で加温融解した後、冷却、粉碎して本発明に係る組成物を製造した。

【0015】

【効果】本発明に係る化合物が1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース又はポリビニルピロリドン5重量部を混合し、エタノール/水混合溶媒に溶解後溶媒を留去して得られた組成物を用い、37℃の日局2液900mlに対する本発明化合物の溶出をバドル法、100prmにて測定した結果を図1に示す。対照として、本発明に係る化合物のみを用いた。本発明に係る組成物はいずれも対照より高い溶解度と速い溶解速度を示した。

【0016】本発明に係る化合物1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセートフタレートを一から五重量部混合し、エタノール/水混合溶媒に溶解後溶媒を留去して得られた組成物を用い、日局2液に対する本発明に係る化合物の溶出(37℃、900ml、パドル法、100rpm)を測定した結果を図2に示す。いずれの混合割合においても、本発明に係る化合物のみより高い溶解度と速い溶解速度を示し、特に4重量部以上の混合割合において顕著な溶解度及び溶解速度の改善が認められた。

【0017】本発明に係る化合物1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセートフタレートを三から五重量部混合し、エクストルーダーを用いて本発明に係る組成物を得、日局2液に対する本発明に係る化合物の溶出(37℃、900ml、パドル法、100rpm)を測定した結果を図3に示す。いずれの混合割合においても、本発明に係る組成物は顕著な溶解度及び溶解速度の改善が認められた。

【0018】実施例3で得られた固体分散体を用い、2-(4-カルボキシビベリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウムとして15mgをビーグル犬に経口投与した後の血中薬物濃度推移を図4に示した。試験は、対照として固体分散体ではない本発明に係る化合物結晶を常法により製造した錠剤を用い、クロスオーバー法により行った。図4より明らかなように、本発明に係る固体分散体は対照より吸収量、吸収のパラツキともに顕著に改善された。

【0019】実施例2で得られた固体分散体を用い、2-(4-カルボキシビベリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウムとして15mgをビーグル犬に経口投与した後の血中薬物濃度推移を図5に示した。試験は、対照として固体分散体ではない本発明に係る化合物結晶を常法により製造した錠剤を用い、クロスオーバー法により行った。図5より明らかなように、本発明に係る固体分散体は対照より吸収量、吸収のパラツキともに顕著に改善された。

【0020】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、各種高分子物質を配合した場合の、本発明に係る化合物の溶出を示す図である。

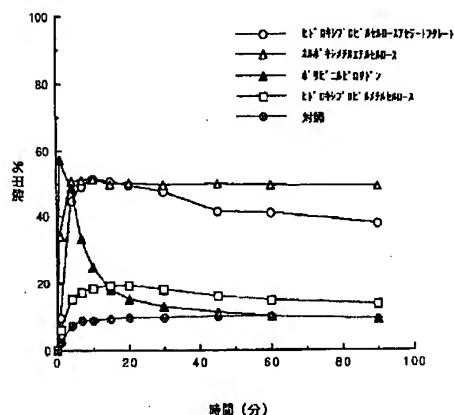
【図2】図2は、本発明に係る物質にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを種々の割合で配合した場合の溶出を示す図である。

【図3】図3は、本発明に係る物質にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを種々の割合で配合し、エクストルーダーにより組成物を得た場合の溶出を示す図である。

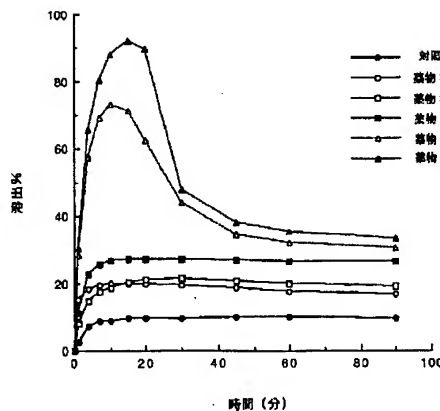
【図4】図4は、本発明に係る物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートによる組成物をビーグル犬に投与した場合の、本発明に係る物質の血中濃度推移を示す図である。

【図5】図5は、本発明に係る物質とポリビニルピロリドンによる組成物をビーグル犬に投与した場合の、本発明に係る物質の血中濃度推移を示す図である。

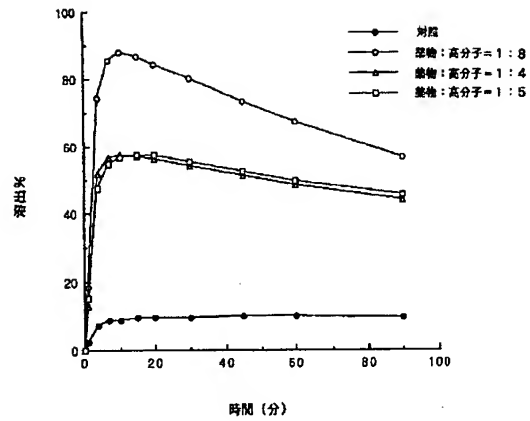
【図1】



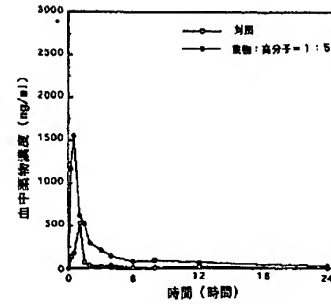
【図2】



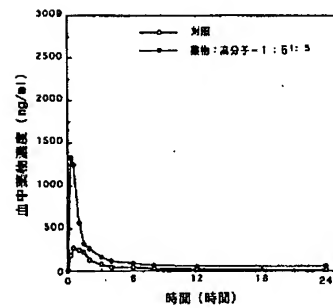
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/32			A 6 1 K 47/38	B
47/38			C 0 7 D 405/14	2 1 1
C 0 7 D 405/14	2 1 1		A 6 1 K 9/14	L
//(C 0 7 D 405/14				C
211:62				
239:95				
317:48)				

DRAFT TRANSLATION

from

RISING SUN COMMUNICATIONS LTD.

(Incorporating Rotha Fullford Leopold of Canberra, Australia)

40 Bowling Green Lane, London EC1R 0NE UK. <http://www.risingsun.co.uk>

(19) Japanese Patent office (JP)

(12) JAPANESE PATENT APPLICATION (A)

(11) Laid-Open Patent Application No. J09-059159

PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH IMPROVED ABSORPTION

(21) Filing no.: 07-216329

(22) Filing date: August 24, 1995.

(43) Publication date: March 4, 1997.

(72) Inventor(s): Akiyoshi KATOU

Takako YOSHIBA

Ichiro YAMAKAWA

Eishin ANDO

(71) Assignee(s): EISAI Co LTD.

Examination request: Not yet made.

Number of Claims: 3

(Total 5 pages)

(51) Int.Cl. ⁶	Identification Code	F I
A61K 31/505	ABN	A61K 31/505 ABN
	ABU	ABU
A61J 3/06		A61J 3/06 E
A61K 9/14		A61K 9/16 R
		47/32 B
A61K 47/32		A61K 47/38 B
		C07D 405/14 211
C07D 404/14	211	A61K 9/14 L
// (C07D 404/14		C
211:62		
239:95		
317:48)		

(54) Title of the Invention

Pharmaceutical composition with improved absorption

(57) Abstract

Object

To put forward a pharmaceutical composition with improved absorption.

Means of Resolution

A pharmaceutical composition which is formed by dissolving 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer in ethanol or a mixed solvent of water/ethanol, then distilling off the solvent; and a pharmaceutical composition which is formed by shaping 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer with a stirred compression type granulator.

Patent Claims

[Claim 1]

A pharmaceutical composition which is formed by dissolving 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a macromolecule in ethanol or a mixed solvent of water/ethanol, then distilling off the solvent.

[Claim 2]

A pharmaceutical composition which is formed by shaping 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a macromolecule with a stirred compression type granulator.

[Claim 3]

A pharmaceutical composition in accordance with Claim 1 or 2, wherein the macromolecule is hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone or methacrylic acid – acrylic acid copolymer.

Detailed Description of the Invention

(0001)

Technical Sphere of the Invention

The inventions relates to a solid dispersion of 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium.

(0002)

Technology of the Prior Art

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium (in the following, abbreviated to 'the compound used in the invention') is a therapeutic in development as a drug for treating chronic heart failure and pulmonary hypertension. However, the compound used in the invention has a very low solubility in a wide pH range, and so it is not absorbed sufficiently from the digestive tract, and absorption is irregular. However, methods to improve absorption of sparingly soluble pharmaceuticals are known, such as finely dividing the drug, forming a solvate, increasing the surface area by solid surface adsorption, forming polycrystals, grinding with excipients and forming solid dispersions.

(0003)

Problem to be Solved by this Invention

Because 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium is highly reactive with excipients commonly used for manufacturing drug formulations, it is readily converted from the sodium salt into the free form which has decreased solubility. However, it is not possible to obtain a sufficient effect of increasing the solubility by finely dividing and so on, to increase the solubility and improve the absorption, because the conversion to the free form also increases when the surface area increases. The inventors studied to resolve these problems with the result that the problems can be resolved by the methods shown below

(0004)

Form for Carrying Out the Invention

The invention is a pharmaceutical composition which is formed by dissolving 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer in ethanol or a mixed solvent of water/ethanol, then distilling off the solvent. Moreover the invention is a pharmaceutical composition which is formed by shaping 2-(4-

carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer with a stirred compression type granulator.

(0005)

In the invention 'macromolecule' means a polymer or macromolecule which dissolves or disperses in water. It also includes the case when it is insoluble at low pH when dissolved or dispersed in water, but dissolves or disperses at high pH, specifically it means is hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone or methacrylic acid – acrylic acid copolymer, and hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, carboxymethyl ethyl cellulose are nominated as preferred materials.

(0006)

The mixing ratio of the water/ethanol mixed solvent is not limited particularly, but a mixing ratio wherein the compound used in the invention and the macromolecule dissolve together is preferred. Normally it is water 1-90%, ethanol 99-10%, more preferably water 1-30 %, ethanol 99-70 %. Normally, the dissolution of the compound used in the invention and the macromolecule is performed at room temperature, but if necessary it may be performed under cooling or heating.

(0007)

Moreover, in the invention, the stirred compression type granulator is a mechanism which performs granulation by stirring and mixing the compound used in the invention and the water-soluble macromolecule, for example by blades provided inside the granulator, while applying pressure to extrude, for example from a screen or nozzles, to extrude granules, and a mechanism such as a biaxial extruder can be used. In the invention, the compound used in the invention is considered to form a solid dispersion in the pharmaceutical composition. The solid dispersion is a form where the compound used in the invention is dispersed in the macromolecule as medium, and the form where it is dispersed in molecular form or in non-crystalline form are preferred, but it is not limited to these dispersion forms, and it may also be dispersed in crystalline form, for example.

(0008)

The production method of 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium, which is the compound used in the invention, is based on the

method disclosed for example in WO93/07124. A mixture of 2,4,6-trichloroquinazoline 3.6g, piperonylamine 2.4g, triethylamine 1.6g and isopropyl alcohol 50 ml was heated and refluxed for 1.5 hours. While hot, the precipitate was filtered off, and 2,6-dichloro-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)aminoquinazoline 5.2g was obtained.

(0009)

Subsequently, methyl isonipecotate 3.61 g, triethylamine 2.32g and 2-propanol 5 ml were added to 2,6-dichloro-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)aminoquinazoline 1g, and the mixture was refluxed for 100 minutes. It was extracted twice with chloroform, the combined organic layers were washed with water, then dried with magnesium sulphate. The solvent was distilled off, then the residue was recrystallized from ethanol-water and 2-(4-ethoxycarbonylpiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline 1.31g was obtained. Ethanol 10 ml, water 5 ml and sodium hydroxide 820 mg were added to 2-(4-ethoxycarbonylpiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline 1g; and the mixture was refluxed for 20 minutes. After concentrating the solvent at reduced pressure, it was neutralised by adding 1N hydrochloric acid, the precipitated crystals were filtered off and 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline 920 mg was obtained. 1N aqueous sodium hydroxide 12 ml and water 40 ml were added to this compound, and it was dissolved by heating, then it was dried in the presence of phosphorus pentoxide and 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium was obtained.

(0010)

In the invention, the mixing ratio of 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and the water-soluble macromolecule is at least one weight part of water-soluble macromolecule, preferably at least 4 weight parts, to 1 weight part of 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium. In the invention, the method of manufacturing the solid dispersion, it can be obtained for example by dissolving the compound used in the invention and hydroxypropylcellulose acetate phthalate in 85% ethanol/water mixed solvent, then evaporating the solvent to dryness. The obtained solid dispersion can be pulverised, sieved, mixed with other materials as necessary to produce granules, tablets and so on.

(0011)

Effect

By making the solid dispersion according to the invention, the solubility of the compound used in the invention becomes much higher than the solubility of the original crystalline material by modifying the crystal structure without decomposition. The compound used in the invention can show the effect of higher absorption from the digestive tract.

(0012)

Examples

The invention is shown in more detail in the following examples, but the invention is not limited to these.

Example 1

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 1g was mixed with hydroxypropylcellulose acetate phthalate 5g, and mixed with a mixed solvent of 85% ethanol/water, then the solvent was evaporated to dryness and a composition in accordance with the invention was produced.

Example 2

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 2g was mixed with polyvinylpyrrolidone 10g, and dissolved in ethanol, then the solvent was evaporated to dryness and a composition in accordance with the invention was produced.

(0013)

Example 3

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 200g was mixed with hydroxypropylcellulose acetate phthalate 100g, and processed in an extruder to produce a composition in accordance with the invention. This composition was pulverized in a jet mill and classified, to produce a granulate.

Example 4

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 2g was mixed with hydroxypropyl methyl cellulose 10g, dissolved in a mixed solvent of 85% ethanol/water, the solvent was evaporated to dryness and a composition in accordance with the invention was produced.

(0014)

Example 5

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 200g was mixed with hydroxypropyl methyl cellulose 1000g, processed in an extruder, and a composition according to the invention was produced, then it was pulverized in a hammer mill and classified, and a granulate was produced.

Example 6

2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 200g was mixed with polyvinyl pyrrolidone (PVP K-30) 1000g, and dissolved by heating at 120 °C, then cooled and pulverized and a composition in accordance with the invention was produced.

(0015)

Effect

Elution of the compound used in the invention into Japanese Pharmacopoeia liquid 2 900ml at 37°C was measured using the paddle method with rotation rate 100rpm, using a composition obtained by mixing hydroxypropylcellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose or polyvinyl pyrrolidone 5 weight parts to the compound used in the invention 1 weight part, dissolving ethanol/water mixed solvent and removing the solvent. The results are shown in Figure 1. As a control, the compound used in the invention only was used. The solubility was higher and the dissolution was faster for all the compositions according to the invention than for the control.

(0016)

Elution of the compound used in the invention into Japanese Pharmacopoeia liquid 2 (37°C, 900 ml, paddle method, 100 rpm) was measured, using a composition obtained by mixing hydroxypropylcellulose acetate phthalate 1 to 5 weight parts to the compound used in the invention 1 weight part, dissolving ethanol/water mixed solvent and removing the solvent. The results are shown in Figure 2. The solubility was higher and the dissolution was faster for all the compositions according to the invention than for the compound used in the invention alone, in particular, great solubility and improved dissolution rate were recognised when the mixing ratio was 4 weight parts or more.

(0017)

Elution of the compound used in the invention into Japanese Pharmacopoeia liquid 2 (37°C, 900 ml, paddle method, 100 rpm), using a composition obtained by mixing hydroxypropylcellulose acetate phthalate 3 to 5 weight parts to the compound used in the invention 1 weight part, and extruding. The results are shown in Figure 3. Great solubility and improved dissolution rate were recognised at all of the mixing ratios.

(0018)

2-(4-Carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 15 mg was administered orally to beagle dogs, using the solid dispersion obtained in example 3. The concentration change of drug in blood following the administration is shown in Figure 3. In the test, tablets produced by normal methods from crystals of the compound used in the invention which were not in the form of solid dispersion were used, and the crossover method was performed. As is clear from Figure 4, the quantity absorbed from the solid dispersion in accordance with the invention and the scatter of the absorption are greatly improved compared with the control.

(0019)

2-(4-Carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium 15 mg was administered orally to beagle dogs, using the solid dispersion obtained in example 2. The concentration change of drug in blood following the administration is shown in Figure 2. In the test, tablets produced by normal methods from crystals of the compound used in the invention which were not in the form of solid dispersion were used, and the crossover method was performed. As is clear from Figure 5, the quantity absorbed from the solid dispersion in accordance with the invention and the scatter of the absorption are greatly improved compared with the control.

(0020)

Explanation of the Figures

Figure 1

Figure 1 shows the elution of the compound used in the invention when it was dispersed in each of the macromolecules.

Figure 2

Figure 2 shows the elution of the compound used in the invention when it was dispersed in hydroxypropylmethylcellulose phthalate in various proportions

Figure 3

Figure 3 shows the elution of the compound used in the invention from a composition obtained by dispersing it in hydroxypropylmethylcellulose phthalate in various proportions, and extruding.

Figure 4

Figure 4 shows the change in blood concentration of the compound used in the invention when it was administered to beagle dogs as a composition of the compound and hydroxypropylmethylcellulose phthalate.

Figure 5

Figure 5 shows the change in blood concentration of the compound used in the invention when it was administered to beagle dogs as a composition of the compound and polyvinyl pyrrolidone.

Figure 1

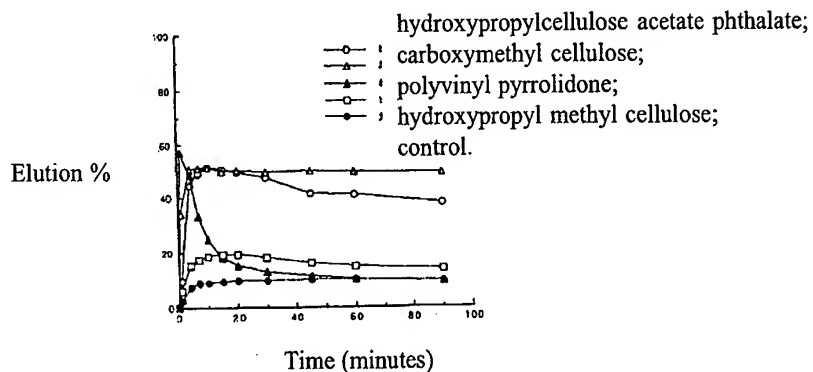


Figure 2

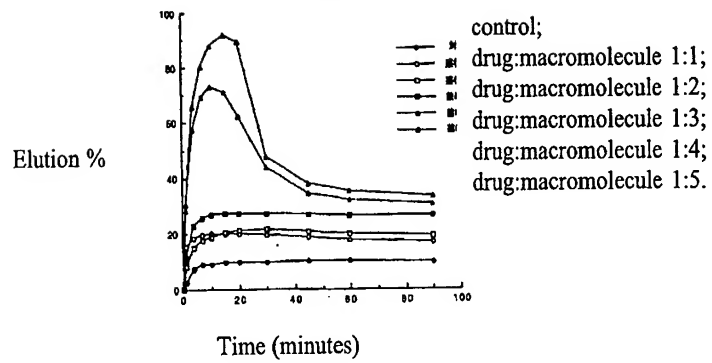


Figure 3

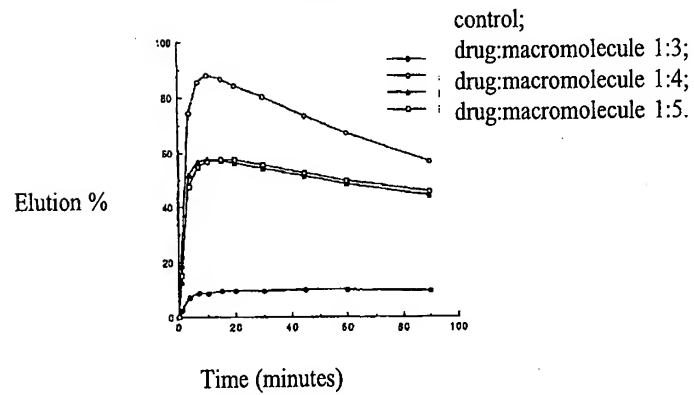


Figure 4

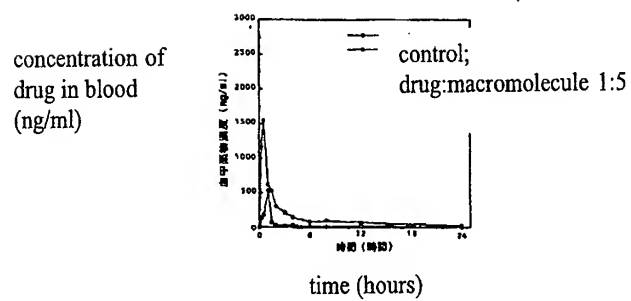
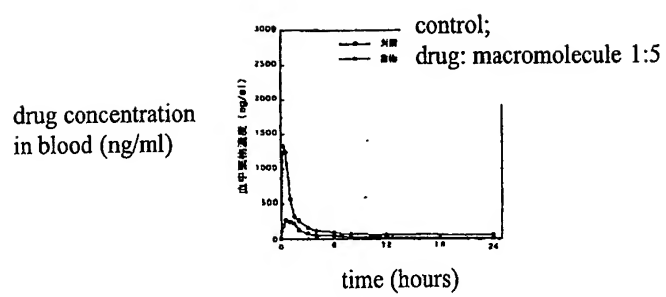


Figure 5



Is Draft Standard

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.